Aus dem Institut für Nerven- und Elektrophysiologie
des Collége de France
Direktor: Professor Dr. D. Albe-Fessard

# *Die Wirkungen der Nucleus-Caudatus-Läsionen auf die Alternanzkonditionierung bei Ratten*

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der ehem.

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

***Axel Borst***

aus Berlin

1970

Aus dem Institut für Nerven- und Elektrophysiologie
des Collége de France
Direktor: Professor Dr. D. Albe-Fessard

# *Die Wirkungen der Nucleus-Caudatus-Läsionen auf die Alternanzkonditionierung bei Ratten*

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der ehem.

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

***Axel Borst***

aus Berlin

Ehem. Dekan: Professor Dr. med. Herbert Lax
Referent: Professor Dr. med. Otto-Joachim Grüsser
Korreferent: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Günter Fuchs

Gedruckt mit Genehmigung der ehemaligen Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5. November 1970

I N H A L T


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Kritische Betrachtung der Forschungsergebnisse anderer Autoren | 4 |
| II. | Technik und Methode | |
| | 1. Operationstechnik | 5 |
| | 2. Testapparate | 5 - 6 |
| | 3. Methodik der Konditionierung | 6 |
| | 4. Statistische Auswertung | 9 |
| III. | Resultate | |
| | 1. Allgemeine Wirkungen der Läsionen | 9 |
| | 2. Histologie | 9 |
| | a) Nucleus Caudatus | 9 |
| | b) Cortex | 9 |
| | 3. Testserie I | |
| | a) Vergleich der Schwierigkeitsgrade der angewandten Labyrinthmuster | 12 |
| | b) Retention einer NA-Konditionierung und Erlernung einer CA- Konditionierung im Labyrinth I | 12-14 |
| | c) Retention einer CA- Konditionierung und Erlernung einer NA-Konditionierung im Labyrinth I | 14 |
| | d) Fehlerfrequenz an den einzelnen Sackgassen der Labyrinthe | 14-18 |
| | e) Vorläufige Interpretation | 18-20 |
| | 4. Testserie II | |
| | a) Einführung des Labyrinths II und der Cdm-Gruppe | 20-21 |
| | b) Retention einer CA-Konditionierung und Erlernung einer NA-Konditionierung im Labyrinth II | 21 |

Seite

c) Vorläufige Interpretation 21-22

5. Testserie III

a) Einführung visueller Signale in das Labyrinth I 22

b) Resultate 22-23

c) Vorläufige Interpretation 23

6. Testserie IV

Wirkung der Caudatumläsion auf die spontane Alternanz 25

IV. Diskussion

1. Bedeutung des Nucleus Caudatus für die Alternanzkonditionierung vom Typ CA 25/26

a) Problem der Massenaktion und funktionellen Komplexität des Nucleus Caudatus 26

b) Spezifität der Funktion des Nucleus Caudatus in der Alternanzkonditionierung 26

c) Wirkung der Caudatumläsion auf nicht alternierende Teste 26

d) Funktion des Nucleus Caudatus in lokomotorischen und manipulatorischen Testen 26

2. Mögliche Mechanismen der Funktion des Nucleus Caudatus

a) Alternanzkonditionierung und spontane Alternanz 27

b) Einfluß der Mnestik auf die Funktion des Nucleus Caudatus 27-28

c) Bedeutung des Nucleus Caudatus für Motorik und Motivation 28

V. Zusammenfassung 29

VI. Bibliographie 30-32

I. Kritische Betrachtung der Forschungsergebnisse anderer Autoren

Die Resultate der Stimulation und Läsion des Nucleus Caudatus beim Affen haben gezeigt, daß diese Struktur eine spezielle Rolle in der Alternanzkonditionierung (CA) spielt. (24,25,9,2,10,6,13)[a] Jedoch bieten diese Resultate einige Probleme bei der Interpretation.

1. - Die Rolle des Nucleus Caudatus kann nur dann als spezifisch für die Alternanzkonditionierung (CA) angesehen werden, wenn die Wirkungen seiner Läsion und Stimulation auf diese Konditionierung mit den Effekten verglichen werden, die sie auf Konditionierungen vergleichbarer Struktur und Komplexität haben.

2.- Die Alternanzkonditionierungen (CA), die von den meisten Autoren angewandt wurden, verlangten ein manipulatorisches Verhalten, das mit hoher Wahrscheinlichkeit im natürlichen Repertoire des Affen vorhanden ist. Bei der Ratte dagegen ist diese Wahrscheinlichkeit sehr viel geringer und deshalb ist ein lokomotorisches Verhalten vorzuziehen.[b]

In Anbetracht dieser beiden Tatsachen war das Prinzip unserer Experimente folgendes: wir haben bei den Ratten die Wirkungen der Caudatumläsionen auf eine Alternanzkonditionierung mit denen verglichen, die sie auf eine Konditionierung gleichwertiger Struktur und Komplexität haben, die aber keine Alternanz verlangen (NA). In beiden Fällen wurde von den Ratten ein lokomotorisches Verhalten verlangt.

a) In der klassischen Alternanzkonditionierung muß das Versuchstier abwechselnd zwei Reaktionen zeigen. Diese Reaktionen werden abwechselnd mit einer immer gleichen Quantität Futter belohnt. In dem von uns gebrauchten Labyrinth muß das Tier abwechselnd einen rechten oder einen linken Gang usw. wählen. Dabei wird nicht die einzelne korrekte Reaktion belohnt, sondern eine bestimmte Folge von korrekten Reaktionen. (Fig.1)

b) Während der Konditionierungen, die ein manipulatorisches Verhalten verlangen, muß das Tier z.B. auf eine Pedale drücken, an einer Schnur ziehen, usw., um seine Belohnung zu erhalten. Im Laufe eines lokomotorischen Verhaltens begibt sich das Tier auf einem mehr oder weniger schwierigen Weg von einem Ort zum anderen, um seine Belohnung zu empfangen, z.B. ein Labyrinth durchlaufen oder in einem unterteilten Kasten von einem Abteil zum anderen hinüber wechseln.

## II. Technik und Methode

Im Laufe von fünf Experimenten wurden 130 männliche Ratten vom Wistartyp im Alter von drei bis sechs Monaten konditioniert. Das allgemeine Schema der Experimente lief folgendermaßen ab: eine Anzahl von Ratten der gleichen Generation wurde in vergleichbare Gruppen aufgeteilt. Bei einigen dieser Gruppen haben wir entweder den vorderen (Cd-Gruppe) oder den mittleren Teil (Cd-m-Gruppe) des Caudatum elektrokoaguliert. Bei den anderen Gruppen wurde der Cortex frontalis, der über der vorderen Region des Striatums liegt, durch Aspiration der grauen Substanz zerstört (Fr-Gruppe). Die Ergebnisse dieser Gruppen wurden mit denen der Vergleichsgruppen verglichen, an denen die gleiche Operation vorgenommen wurde mit Ausnahme der Läsionen. Alle Operationen wurden unter Vollnarkose mit Pentothal (70 bis 80 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal) und unter für Ratten hinreichender Asepsis durchgeführt. Die Koagulationen wurden mit Gleichstrom (2,0 mA bis 2.5 mA während 20 bis 30 Sekunden) durch eine monopolare Elektrode, die mit einer Kathode des Generators verbunden war, vorgenommen. Viermal mußte auf beiden Seiten der Medianlinie die Elektrode unter Beachtung der stereotaktischen Werte aus dem Atlas von Albe-Fessard und Koll. (1) eingestochen werden. Der Buchstabe A bezeichnet die Lokalisation auf der antero-posterioren Achse, L die Lokalisation lateralwärts in Beziehung zur Medianlinie des Gehirns, H gibt schließlich die Höhe des zu koagulierenden Gehirngebiets an. Die stereotaktischen Werte waren im vorderen Teil des Nucleus Caudatus: A = 9.7 mm und 10.5 mm, L = 2 und 3 mm, H = 6mm, in seinem mittleren Teil: A = 8,2 mm und 9 mm, L = 2 und 3 mm, H = 6.5 und 6 mm. Der Cortex frontalis wurde von der Sutura Coronaria frontalwärts durch Aspiration ausgeschaltet. Am Ende jeder Experimentserie wurde die Lage und die Größe der Läsionen histologisch kontrolliert. Der Operation folgte eine Erholungspause von acht bis zehn Tagen, wonach die Rückteste begannen.

Als Teste haben wir zwei Labyrinthstrukturen gewählt, die wir in dem gleichen Testapparat aufbauen konnten. Diese beiden Labyrinthe

waren in Struktur und Komplexität vergleichbar. Das eine verlangte eine alternierende Antwort (CA), das andere eine repetierende ohne Alternanz (NA).

In beiden Labyrinthen, I und II, mußte das Tier mehrmals hintereinander zwischen rechts (R) und links (L) wählen. Die Verteilung der Sackgassen wird einfacherweise durch die zwei Buchstaben L (links) und R (rechts) dargestellt. Während eines Testes vom Typ CA befinden sich die Sackgassen abwechselnd rechts und links von den Wahlpunkten, die alle auf einer gedachten Mittellinie des Labyrinths liegen, nach dem Schema RLRL. Folglich muß das Tier abwechselnd den rechten und dann den linken Durchgang usw. wählen. Während eines NA-Testes befanden sich alle Sackgassen auf der gleichen Seite, nach dem Schema RRRR.

Das Labyrinth I war linear (Fig.1). Es hatte vier Wahlpunkte, die auf der gleichen Achse lagen wie der Startkasten (A) und der Zielkasten (B). Die absolute Richtung der Wahlen zwischen rechts und links blieb deshalb konstant.

Das Labyrinth II (Fig.2) bot nur zwei aufeinanderfolgende Wahlen, deren absolute Richtung nicht konstant war: die Richtung der ersten Wahl formte einen Winkel von neunzig Grad mit der der zweiten.

Die täglichen Sitzungen zählten drei bis zehn Versuche mit einer Zwischenzeit von dreißig Sekunden. Das Leistungsniveau wurde nach der Zahl der Fehler gemessen.

Dem Konditionierungsprozeß ging eine Periode der Gewöhnung voraus. Während dieser Zeit konnten sich die Tiere mit den experimentellen Bedingungen vertraut machen. Gleichzeitig wurden Ergebnisse systematischer Beobachtungen notiert.

Die Explorationsaktivität wurde an der Anzahl der durchlaufenen Tore während einer Serie von Testen gemessen, von denen jeder fünf Minuten dauerte. Beobachtungen wurden über die allgemeine Motorik der Tiere, über ihren Erregungszustand und über ihr Freßverhalten angestellt.

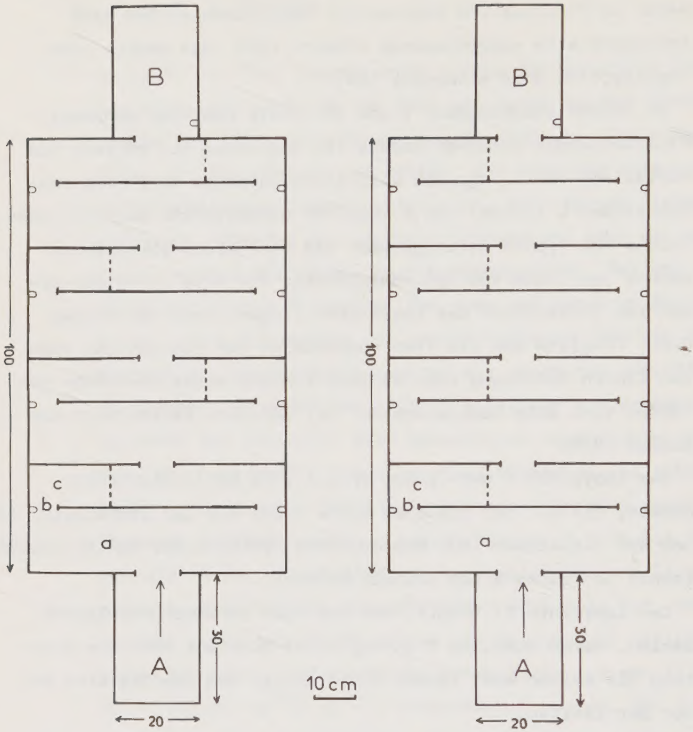



Fig. 1 - Labyrinthe (I), die während der Testserie I benutzt wurden

A = Startkasten

B = Zielkasten

Links: Labyrinth mit der LRLR-Struktur (CA-Test)

Rechts: Labyrinth mit der RRRR-Struktur (NA-Test)

Die Dimensionen sind in Zentimeter angegeben

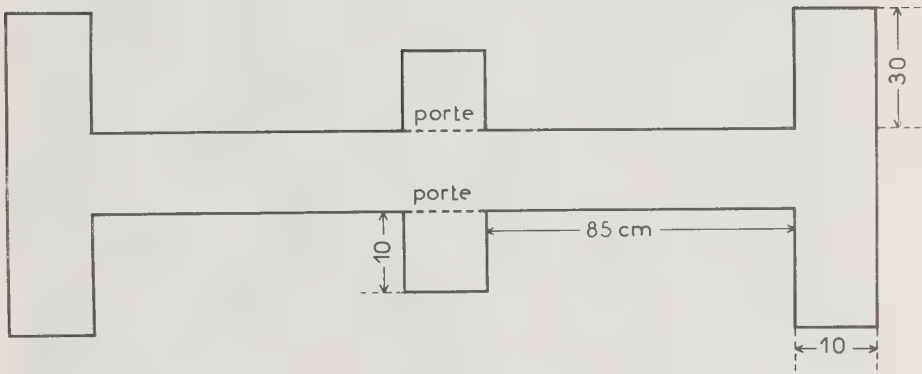



Fig. 2 - Labyrinth (II), das während der Testserie II benutzt wurde

A = Startkasten

B = Zielkasten während des CA-Testes

B' = Zielkasten während des NA-Testes

Alle Resultate wurden mit nicht-parametrischen statistischen Tests ausgewertet: Test U von Mann und Whitney, Test H der Varianzanalyse von Kruskal-Wallis und dem Test des Chi $^2$, oder mit parametrischen: Test t von Student und dem Snedecortest. (22,26)

## II. Résultate

### A. Allgemeine Wirkungen der Läsionen

Die Läsionen des Nucleus Caudatus und des Cortex Frontalis zeigten sich ohne Wirkungen auf die Spontanaktivität, die Motorik, den Emotionszustand und das Freßverhalten.

### B. Resultate der histologischen Kontrolle

#### 1. - Läsionen des Nucleus Caudatus

Ihre Dimensionen variierten in der Breite von 1,2 bis 2,0 mm zwischen den Extremwerten von L = 1 und L = 4,0 mm, in der vertikalen Ebene von 2,0 bis 3,5 mm, innerhalb der Extremwerte von H = 5,0 und H = 9.0 mm. Sie umfaßten hauptsächlich die mittlere und zwei Drittel der oberen Region des Caudatum-Putamen-Komplexes. Die vorderen Läsionen dehnten sich 1.5mm bis 2.5 mm zwischen den stereotaktischen Werten von A = 9.0 und 11,5mm aus. Topographisch lagen diese Läsionen in Höhe des mittleren Teils derCommissura anteriora (Fig.3 . Die hinteren Läsionen des Nucleus Caudatus, die das gleiche Ausmaß hatten, lagen hauptsächlich hinter dem mittleren Teil der Commissura anteriora zwischen den Ebenen A = 7.5 und 10,0 mm (Fig.4).

#### 2. - Die kortikalen Läsionen

Sie hatten eine zylinderförmige Ausdehnung vom Durchmesser 4 bis 5 mm. Ihr Zentrum lag im Schnittpunkt der Koordinaten: A = 10 mm und L = 2,0 oder 2,5 mm. Die zerstörten kortikalen Areale umfaßten nach Angaben von Libouban (1964) den größten Teil des

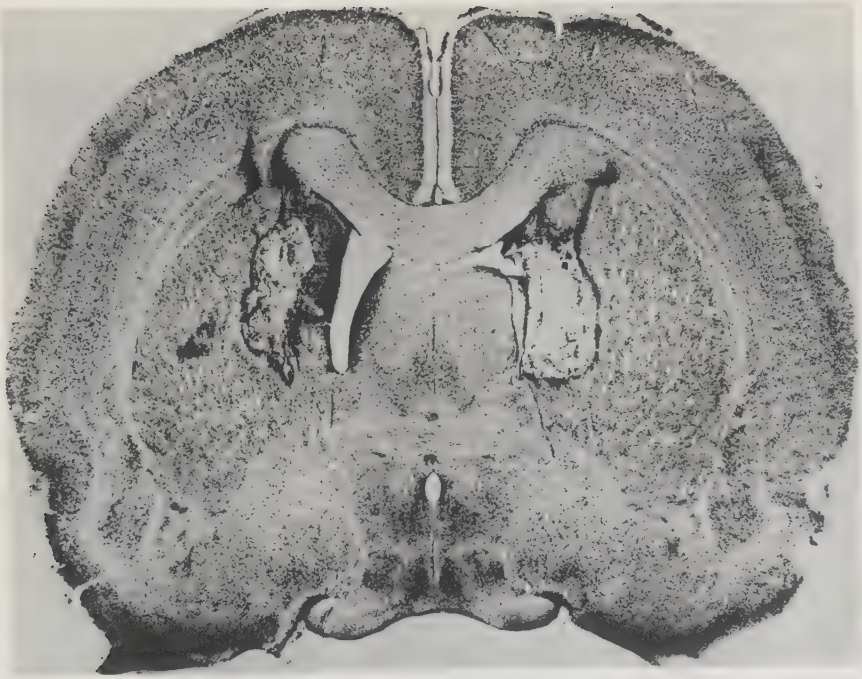


Fig 3 - Die Läsion im vorderen Teil des Nucleus Caudatus

Fig. 4 - Die Läsion im mittleren Teil des Nucleus Caudatus

Areals S-1 und die hintere Hälfte des "frontalen" Areals (20). Immer bilateral durchgeführt zerstörten diese Abtragungen im Durchschnitt 20 bis 25% der dorsalen Oberfläche des Kortex (Fig.5). Die Frontalpole waren dabei nicht betroffen.

Testserie I

a) Vergleich der Schwierigkeitsgrade der angewandten Labyrinthmuster

Während dieser Teste, für die wir das Labyrinth vom Typ I benutzten, haben wir die Leistungen der Vergleichsgruppen mit den Experimentalgruppen im Erlernen zweier Labyrinthmuster mit vier hintereinander liegenden Wahlmöglichkeiten zwischen rechts (R) und links (L) verglichen. Das Muster RLRL stellte einen Test vom Typ CA und das Muster RRRR den Test vom Typ NA dar. Diese beiden Teste hatten einen sehr ähnlichen Schwierigkeitsgrad, wie die Gesamtzahl der Fehler, die während der Erlernung im Laufe von elf Sitzungen von zwei vergleichbaren Vergleichsgruppen begangen worden sind, beweisen: 41,3 Fehler im CA-Test stehen 42,2 Fehler im NA-Test gegenüber. Die Testbedingungen waren völlig gleich: jede tägliche Sitzung umfaßte drei Versuche, zwischen denen jeweils eine Pause von 30 Sekunden lag.

b) Die Retention einer NA-Konditionierung und die Erlernung einer CA-Konditionierung

Nachdem die erste Population von dreißig Ratten ein hohes und stabiles Leistungsniveau - ein Fehler auf drei Versuche - im NA-Test erreicht hatte, wurde sie in drei Gruppen aufgeteilt, die die gleiche Durchschnittsleistung zeigten: eine Cd-Gruppe (n=11), eine Fr-Gruppe (n=10) und eine T-Gruppe (n=9). Nach der Operation fand der Rücktest auf die NA-Konditionierung statt. Dabei trat keine signifikante Differenz beim Vergleich der durchschnittlich begangenen Fehlerzahlen auf: 4,4 für die Cd-Gruppe, 3,6 für die Fr-Gruppe und 6,2 für die T-Gruppe.

Fig.5 - Schema der kortikalen Abtragungen:
Ca: vordere Kommissur, CC: Corpus callosum, Cd:Nucleus Caudatus,
Put: Putamen, LS: Nucleus lateralis des Septums, V: Ventrikel

Bei der Erlernung der CA-Konditionierung lag jedoch der Fehlerdurchschnitt der Cd-Gruppe (86,5) statistisch signifikant ($p < 0.01$) über denen der T- (47,2) und der Fr-Gruppe (45,6), deren Leistungen sich einander sehr nahekamen.

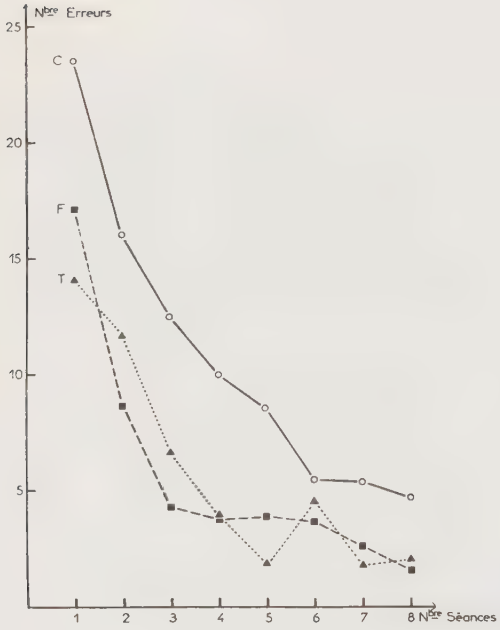
c) Die Retention einer CA-Konditionierung und die Erlernung einer NA-Konditionierung

Die zweite Population von 29 Ratten wurde nach den gleichen Kriterien in drei Gruppen geteilt wie die erste Population: eine Cd-Gruppe (n=11), eine Fr-Gruppe (n=10) und eine T-Gruppe (n=9). Nach der Operation wies die Cd-Gruppe einen deutlichen Leistungsabfall bei der Retention des CA-Testes auf. Der Durchschnitt sämtlicher Fehler (32,4) lag entschieden höher ($p < 0.01$) als der der Fr-Gruppe (16,5) und der T-Gruppe (11,1). Die Fehlerdifferenz der beiden letzteren Gruppen war dagegen nicht signifikant. (Fig.6)

Anschließend erlernten die drei Gruppen den NA-Test. In diesem Test konnte keine signifikante Differenz beim statistischen Vergleich ihrer Durchschnittsleistungen festgestellt werden: 10,7 für die Cd-Gruppe, 9,2 für die Fr-Gruppe und 14,6 für die T-Gruppe (Fig.7).

Beide Labyrinthe besaßen vier Sackgassen: I,II,III und IV. Wir haben nachgeforscht, wie sich die Fehler der verschiedenen Gruppen auf die einzelnen Sackgassen verteilten. Diese Analyse ermöglichte, die quantitative Aussage der Resultate (Summe der Fehler) durch die qualitative Aussage (die relative Schwierigkeit der einzelnen Sackgasse für jede Gruppe) zu ergänzen.

Während der Erlernung und der Erinnerung des NA-Musters blieb die Kurve der Fehlerverteilung auf die einzelnen Sackgassen bei den drei Gruppen ähnlich. Dagegen wurde diese Parallelität im Laufe des CA-Testes nicht wieder gefunden (Fig.8). Das galt sowohl für die Erlernung wie für die Erinnerung dieses Testes. Die relative Fehlerfrequenz der Cd-Gruppe an der Sackgasse III war deutlich erhöht gegenüber der der



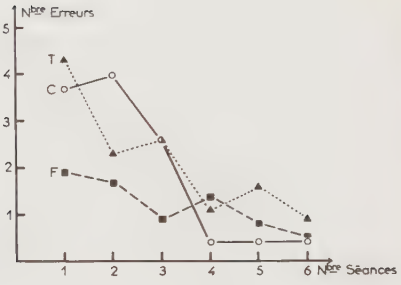
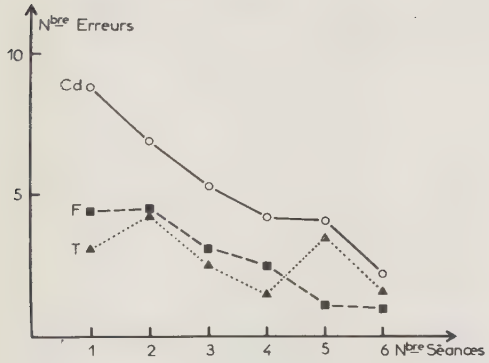




Fig.6 - Links: Entwicklung der durchschnittlichen Fehleranzahl je Sitzung im Laufe der Erlernung des Labyrinths, Typ CA
Rechts: im Laufe der Retention des Labyrinths, Typ NA

Nbre Erreurs = Fehleranzahl
Nbre Séances = Sitzungsanzahl
C = Cd; F = Fr; T = T



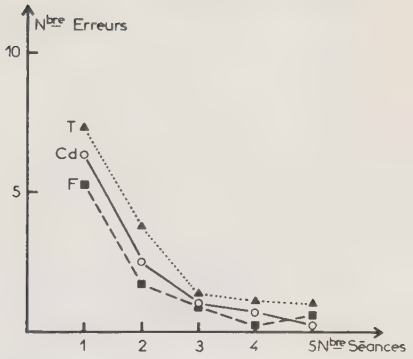




Fig.7 - Links: Entwicklung der durchschnittlichen Fehleranzahl im Laufe des Rücktestes des Labyrinths, Typ CA
Rechts: im Laufe der Erlernung des Labyrinths, Typ NA

Nbre Erreurs = Fehleranzahl
Nbre Séances = Sitzungsanzahl

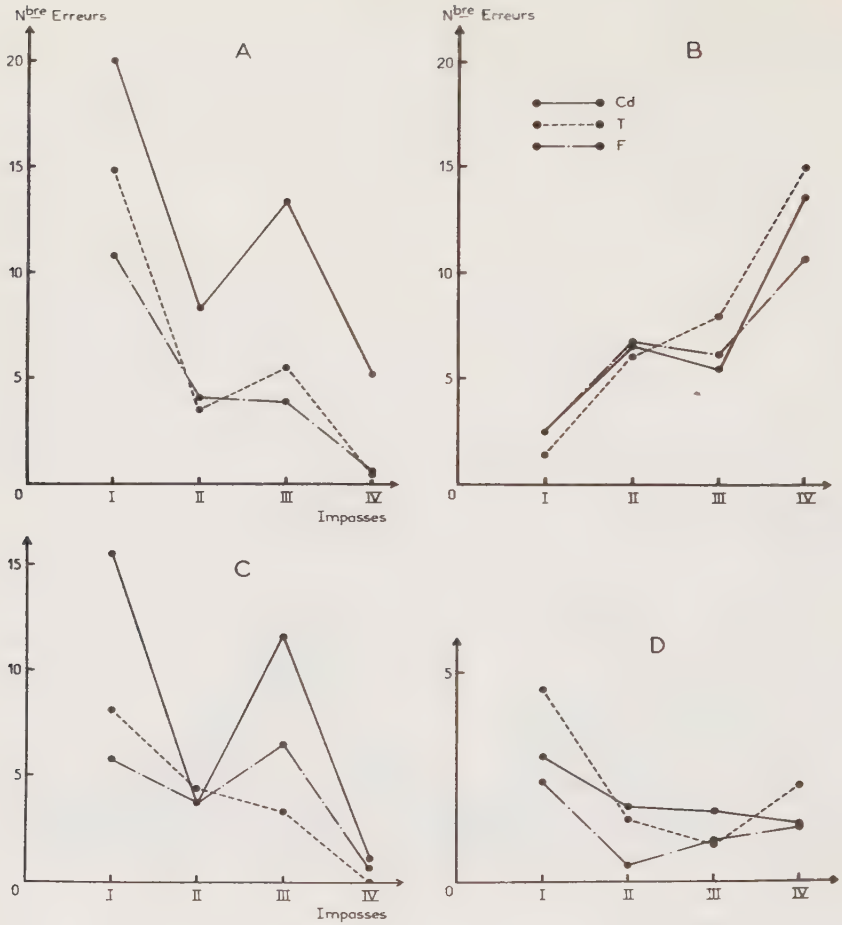



Fig. 8 - Verteilung der Fehler an den Sackgassen I,II,III und IV (Labyrinth I) während:

A: der Erlernung des Labyrinths, Typ CA

B: der Erlernung des Labyrinths, Typ NA

C: des Rücktestes des Labyrinths, Typ CA

D: des Rücktestes des Labyrinths, Typ NA

Nbre Erreurs = Fehleranzahl

Impasses = Sackgassen

Sackgasse II: 28,4% zu 17% im Laufe der Retention des Testes und 36,3% zu 11,6% im Laufe der Erlernung. Diese Differenz war signifikant bis zu einem Grenzwert von $p < 0.001$. Bei den beiden anderen Gruppen war die Differenz zwischen diesen Werten nicht signifikant, außer für die Fr-Gruppe bei der Retention des Testes ($p < 0.01$ - Tafel 1 und 2).

Tafel 1. Die relative Fehlerfrequenz an den Sackgassen III und II während der Erlernung des CA-Testes

| Gruppen | Sackgassen | | |
|---|---|---|---|
| | III | II | p |
| Cd | 28,4 | 17,7 | 0,001 |
| T | 22,6 | 14,4 | ns |
| Fr | 20,1 | 21,1 | ns |

Tafel 2. Relative Fehlerfrequenz an den Sackgassen III und II während der Retention des CA-Tests

| Gruppen | Sackgassen | | |
|---|---|---|---|
| | III | II | p |
| Cd | 36,3 | 11,6 | 0,001 |
| T | 20,6 | 27,7 | ns |
| Fr | 39,1 | 22,2 | 0,01 |

p = Grenzwert der Wahrscheinlichkeit

Statistischer Test = Varianzanalyse

Diese Resultate können einige Hinweise geben:

- Die Läsion des Nucleus Caudatus stört eindeutig das Erlernen und die Retention eines CA-Testes.
- Diese Auswirkung entsteht nicht auf Grund einer globalen Störung des Verhaltens, d.h. der sensorisch-motorischen Fähigkeiten.
- Sie kann ebenfalls keine reine "mass action"[(c)] sein:

c) Der Ausdruck "mass action" von Lashley (19) geprägt besagt, daß cerebrale Läsionen, die ein bestimmtes Ausmaß überschreiten, immer eine Störung im Verhalten des Tieres verursachen, ganz gleich in welcher Struktur sie gesetzt werden oder welche Art von Konditionierung vorgenommen wird.

die Läsion wirkt auf eine andere Konditionierung nicht, und umgekehrt stört eine andere Läsion vergleichbarer Größe (Fr-Gruppe) die Erlernung des CA-Testes nicht.

- Das Lerndefizit scheint relativ spezifisch für den CA-Test zu gelten, da die NA-Konditionierung, die von der Läsion nicht beeinflußt wird, eine vergleichbare Struktur und Komplexität hat. Schließlich waren die experimentellen Bedingungen der beiden Teste bis in jedes Detail identisch.

Die Interpretation dieser Resultate wirft einige Probleme auf:

1.) Die Analyse der Fehlerverteilung an den verschiedenen Sackgassen zeigt, daß die Lernstörung der Cd-Gruppe zum Teil auf der besonders hohen Fehlerfrequenz an der Sackgasse III beruhte. Diese Tatsache wirft folgende Frage auf: wird das Lerndefizit hauptsächlich von dem sukzessiven Charakter des Alternanztestes innerhalb des einzelnen Versuches bestimmt?

2.) Im Laufe eines CA-Testes kann die Information, die jede Antwort kontrolliert, von einem Erinnern kürzerer Dauer (Kurz-Gedächtnis), dem Erinnern der gerade vorausgegangenen Antwort, oder von einem Erinnerungsprozeß längerer Dauer (Alt-Gedächtnis) gelenkt werden, wenn konstante exterozeptive Orientierungsreize dem Tier bei jeder Wahl im Laufe des Lernprozesses angeben, nach welcher Richtung es sich korrekter Weise wenden muß. Es ist schwierig, diese beiden Prozesse zu unterscheiden, solange ein lokomotorisches Verhalten in Betracht kommt und jeder Versuch mehrere Alternanzen beinhaltet: so gesehen läuft jede dieser Alternanzwahlen nicht unter absolut identischen Bedingungen ab und es ist möglich, daß konstante exterozeptive Orientierungsreize , die in einem Lernprozeß von längerer Dauer erinnert werden, die sukzessiven Antworten eines Tieres im Laufe jedes Versuches bestimmen. Diese Frage stellt sich vor allem in Anbetracht der Ergebnisse der ersten Testserie. Alle Wahlpunkte waren so ähnlich wie möglich gehalten. Die Retention

konnte im allgemeinen durch keinen konstanten exterozeptiven diskriminierenden Reiz im Inneren des Testapparates beeinflußt werden. Die Beeinflussung durch exterozeptive Orientierungsreize erscheint sehr unwahrscheinlich, da sich der Apparat mit einer schwachen diffusen Beleuchtung im Inneren in einem dunklen Raum befand. Im Prinzip war also die Information, die jede Antwort bestimmte, die Erinnerung der gerade vorausgegangenen Antwort. Da aber jeder Versuch vier verschiedene Wahlpunkte einschloß, schien es nötig, zu versuchen, sowohl den Anteil des länger dauernden Erinnerungsprozesses als auch den des kurz dauernden im Verhalten der Vergleichs- und Experimentaltiere zu bestimmen.

3.) Gilt die Bedeutung, die der Nucleus Caudatus für das konditionierte Alternanzverhalten besitzt, auch für das spontane Alternanzverhalten?

4.) In der ersten Testserie waren die Läsionen im vorderen Teil des Nucleus Caudatus lokalisiert mit den anterioren Werten A = 9,7 und A = 10,5, die topographisch auf der Höhe des mittleren Teiles der vorderen Kommissur liegen. Ist ihre Wirkung abhängig von dieser speziellen Lokalisation? Welche Wirkungen hätten mehr posteriore Läsionen im Nucleus Caudatus?

Die folgenden Versuche stellen sich die Beantwortung dieser Fragen zur Aufgabe.

Testserie II

Nach dem gleichen Protokoll und unter den gleichen allgemeinen Testbedingungen wie während der Testserie I wurde eine Population von 29 Ratten im Labyrinth Typ II konditioniert. Dieses Labyrinth bot nur zwei Wahlpunkte, so daß die sukzessiven Antworten im Laufe eines Versuchs von vier im ersten Labyrinth auf zwei reduziert wurden. Nachdem ein stabiles und hohes Leistungsniveau - 1 Fehler auf drei Versuche - erreicht worden war, wurden

diese Ratten in drei Gruppen mit gleicher Durchschnittsleistung aufgeteilt: eine Gruppe, bei der der vordere Teil des Nucleus Caudatus mit den gleichen stereotaktischen Koordinaten zerstört worden war, wie in der Testserie I (Cd-Gruppe, n = 11), eine Gruppe, bei der die Verletzung im Nucleus Caudatus im Durchschnitt 1,5 mm hinter der ersteren lag und die sich um die Koordinaten-Werte von A = 8,2 und 9 zentrierte. Sie betraf im allgemeinen den mittleren Teil des Caudatum, der sich topographisch auf der Höhe des Globus Pallidus dorsal vom medianen Teil der vorderen Commissur befindet. Ihre Lokalisation in Bezug auf die Höhe und Lateralität war identisch mit der der vorderen Läsion. Das gleiche galt für das Ausmaß der Läsion (Cdm - Gruppe, n = 10). Die dritte Gruppe war die Vergleichsgruppe (T -Gruppe, n = 8).

Vor der Operation wurde der CA-Test erlernt. Die Differenz der Durchschnittsleistungen der Cd-Gruppe (11,8) und der T-Gruppe (4,1) während des postoperativen Rücktestes erreichte eine signifikante Wahrscheinlichkeitsgrenze von $p < 0,05$. Die Resultate der Cdm-Gruppe (5,9) lagen nahe denen der T-Gruppe und unterschieden sich nicht signifikant von ihnen.

Völlig andere Resultate wurden im Laufe der Erlernung des NA-Testes durch die gleichen Gruppen und im gleichen Labyrinth registriert: der Durchschnittsfehlerwert der Cd-Gruppe (13,5) lag ganz nahe bei dem der T-Gruppe (11,0). Dagegen wies die Cdm-Gruppe (5,2) einen Fehlerwert auf, der signifikant ($p < 0.01$) unter denen der beiden ersten Gruppen lag.

Zwei Hauptresultate lassen sich nach dieser zweiten Testserie erkennen:

- Die Wirkungen der Nucleus Caudatus-Läsion auf eine CA-Konditionierung, die durch die erste Testserie aufgezeigt wurde, scheinen nicht von den Charakteristika des

benutzten Labyrinths abhängig zu sein. Die Verletzung verursachte ebenfalls signifikante Lerndefizite, als sich der CA-Test in einem anderen Labyrinth (Typ II) als dem, der während der ersten Testserie gebraucht wurde, abspielte.

Im ersten Fall schloß der Test während eines Versuches vier aufeinanderfolgende Wahlen ein, deren absolute Richtung konstant war. Im zweiten Fall verlangte jeder Versuch nur zwei Wahlen: die Richtung der ersten bildete dabei einen rechten Winkel mit der der zweiten.

- Diese Lernausfälle traten nur für die Läsionen im vorderen Teil des Nucleus Caudatus auf. Die Ausschaltung des mittleren Teils verursachte keine Lernstörung.

Testserie III

Während dieser Serie wurde das Labyrinth, Typ I, nochmals nach dem gleichen ~~Protokoll~~ Verfahren wie ~~das~~ in der ersten Serie verwandt, jedoch war die innere Ausstattung geändert worden: die Lage der Sackgassen war durch schwarze, die der Durchgänge durch weiße Tafeln angezeigt. An jedem Wahlpunkt konnte das Verhalten des Tieres infolge der während des ganzen Lernprozesses konstanten Orientierungsreize durch eine visuelle Diskrimination geleitet werden. Eine Population von 23 Ratten erlernte diesen Typ des CA-Testes. Wie in den beiden vorausgegangenen Testen wurden sie in drei Gruppen mit gleicher Durchschnittsleistung aufgeteilt: eine Cd-Gruppe (n = 10), eine Fr-Gruppe (n = 7) und eine T-Gruppe (n = 6). Der Retentionstest zeigte keinerlei Lerndefizit bei der Cd-Gruppe. Seine durchschnittliche Fehleranzahl (29,5) lag nicht signifikant über der der Fr-Gruppe (22,4) und der der T-Gruppe (17,7).

Dieses Fehlen jeglicher Lernstörung unterscheidet sich deutlich von dem Lerndefizit, das die Läsion unter identischen experimentellen Bedingungen in der ersten Testserie verursachte. Der einzige Unterschied bestand darin, daß sich in der dritten Testserie konstante visuelle Orientierungssignale an jedem Wahlpunkt befanden.

Dieses Resultat zeigt, daß die Anwesenheit einer visuellen Information, die wahrscheinlich von einem Prozeß des Altgedächtnisses abhängt, das durch die Nucleus-Caudatus-Läsion im CA-Test verursachte Lerndefizit bis zu einer nicht signifikanten Differenz verringert. Diese Information hat jedoch nur eine ersetzende Funktion: nach Ablauf von drei Testsitzungen wurden die visuellen Signale umgetauscht. Jetzt wurden die Sackgassen durch die weißen Tafeln und die Durchgänge durch die schwarzen Tafeln angezeigt. Dieser Austausch beeinflußte die Leistung der Fr- und der T-Gruppe kaum, wie Figur 9 zeigt. Die Fehleranzahl der Cd-Gruppe hatte sich jedoch im Laufe der vierten Sitzung im Vergleich zur Leistung der dritten Sitzung nahezu verdoppelt: 6 durchschnittliche Fehlerpunkte standen 3,5 gegenüber. Die Differenz zwischen diesen beiden Werten nähert sich dem Grenzwert von $p < 0.05$. Die Tiere der Cd-Gruppe hatten also eine andere Information benutzt, als die Fr- und T-Gruppe, die durch die Caudatumläsion gestört wird. Die erste dieser beiden Informationen ist exterozeptiv und würde von einer Funktion des Altgedächtnisses abhängen. Der Charakter der zweiten muß noch näher bestimmt werden. Wenn konstante exterozeptive Orientierungssignale nicht präsent sind, hängt in der Alternanzkonditionierung jede Antwort wahrscheinlich von der Retention der gerade vorausgegangenen Antwort ab. Diese Information wäre also vom propriozeptiven Typ und würde von einem Funktionsprozeß des Kurzgedächtnisses abhängen.

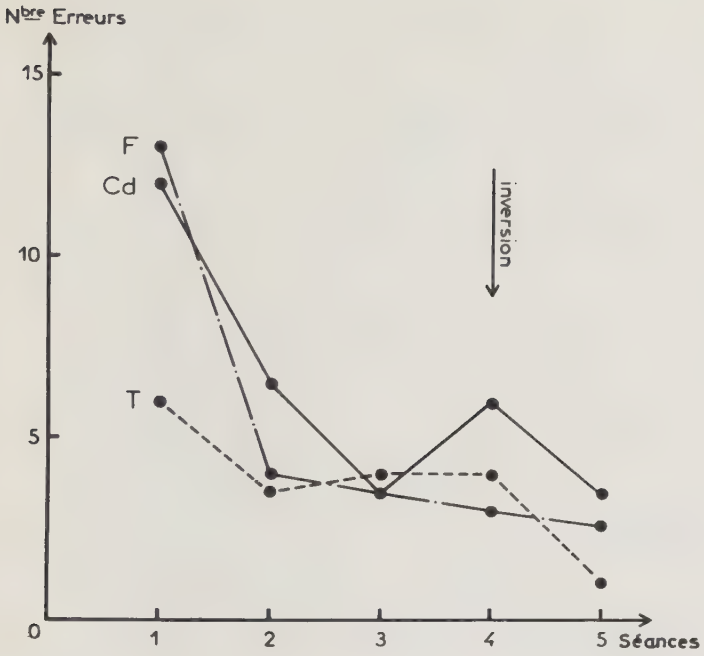



Fig. 9 - Entwicklung der durchschnittlichen Fehleranzahl im Laufe des Rücktestes des Labyrinths, Typ CA, verbunden mit einer visuellen Diskrimination. Der Pfeil zeigt die Auswechselung der visuellen Signale an.
Nbre Erreurs = Fehleranzahl
Séances = Sitzungen

Testserie IV

Das spontane Alternanzverhalten (14,15,21) wurde bei einer Population von neunzehn Ratten bestimmt. Die Tiere wurden ohne jede primäre Motivation in den Startkasten des Labyrinths Typ II gesetzt und konnten völlig frei und ungehindert zwischen den beiden Hauptgängen wählen. Diese Wahl stellte die Testsituation dar, an der wir die spontane Alternanz studieren wollten. Das Tier durfte während einer Dauer von zwanzig Sekunden frei explorieren. Danach wurde es aus dem Apparat entfernt und wieder in den Startkasten für einen neuen Versuch gesetzt. In jeder Testsitzung wurden fünf Versuche durchgeführt. Die alternierten Antworten im Laufe von drei Sitzungen betrugen 79,1% der gesamten Antworten, ein Wert mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad von $p < 0,001$. Die Tiere wurden dann in zwei Gruppen aufgeteilt: eine Cd-Gruppe ($n = 11$) und eine T-Gruppe ($n = 8$). Beim Rücktest nach der Operation zeigte sich ein Alternanzverhalten von fast gleich hohem Niveau bei beiden Gruppen: 76,7% für die Cd-Gruppe und 77,8% für die T-Gruppe. Diese beiden Werte hatten eine Wahrscheinlichkeitsgrenze von $p < 0,01$. Eine statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen im Alternanzverhalten bestand nicht.

## IV. Diskussion

### 1. Bedeutung des Nucleus Caudatus für die Alternanzkonditionierung vom Typ CA

- Die Defizite, die die Caudatumläsion nach sich zieht, sind nicht durch eine globale Desorganisation des Verhaltens verursacht, noch durch eine primäre Störung der sensorisch-motorischen Fähigkeiten. Sie können ferner nicht

allein der "mass action" zugeschrieben werden: die Läsion beeinflußt in keiner Weise Konditionierungen, die in allen Punkten den Alternanz-Konditionierungen, die wir benutzt haben, vergleichbar sind. Umgekehrt zeigten sich Ablationen des über der Caudatumläsion liegenden Cortex ohne Einfluß auf die Alternanz-Konditionierung (Testserie I). Selbst innerhalb des Nucleus Caudatus scheinen nur bestimmte Zonen von Bedeutung zu sein. Die Koagulation des mittleren Teiles hat keinen Einfluß auf die Alternanzkonditionierung im Unterschied zu der, die den vorderen Teil ausschaltet (Testserie II). Die Leistung der Cdm-Gruppe in einem NA-Test ist sogar besser als die der Cd- und der T-Gruppe.

- Der Nucleus Caudatus scheint eine spezifische Rolle in der Alternanzkonditionierung zu spielen. Sie ist weder von der Komplexität noch von der Struktur des angewandten Testes abhängig: die Ausfälle der Cd-Gruppen haben sich sowohl in einem Test manifestiert, der vier sukzessive Wahlen beinhaltete, wobei die absolute Richtung konstant blieb (Labyrinth I), wie in einem Test, der nur zwei sukzessive Wahlen einschloß und in dem die Richtung der ersten Wahl einen rechten Winkel mit der der zweiten bildete (Labyrinth II).

- Sowohl bei der Erlernung wie bei der Retention eines NA-Testes, der in der Komplexität dem CA-Test vergleichbar war, waren die Cd-Gruppen den entsprechenden Vergleichsgruppen ebenbürtig.

- Diese Resultate zeigen weiterhin, daß der Nucleus Caudatus sowohl eine Funktion in lokomotorischen wie in manipulatorischen Testen hat, die von anderen Autoren studiert wurden. Sie bestätigen die spezielle Bedeutung der vorderen Region des Nucleus Caudatus für die Alternanzkonditionierung (24,25,9,2,10,6,13,15).

2. Mögliche Mechanismen der Funktion des Nucleus Caudatus

- Diese Mechanismen scheinen nicht die gleichen zu sein wie für das spontane Alternanzverhalten, denn die Ausschaltung des vorderen Teiles des Nucleus Caudatus erwies sich wirkungslos auf dieses Verhalten (Testserie IV).

- Die Rolle des Nucleus Caudatus könnte von einer Funktion des Kurzgedächtnisses abhängen, die für die Erlernung der Alternanzkonditionierung erforderlich ist. Während dieser Konditionierungen ohne konstante visuelle Orientierungsreize (Testserie I) könnte jede Antwort von der Erinnerung an die gerade voraus gegangene Antwort bestimmt werden. Diese Information, die propriozeptiv ist und an eine Funktion des Kurzgedächtnisses gebunden ist, wäre dann durch die Läsion des Nucleus Caudatus gestört. Sie könnte weiterhin von einer exterozeptiven Information, die von einer Funktion des Altgedächtnisses abhinge, ersetzt werden, denn die Anwesenheit von konstanten visuellen Orientierungsreizen (Testserie III) hebt die Lernstörung der Cd-Gruppe in einem CA-Test auf. Dieses Ergebnis bestätigt die anderer Autoren, die gezeigt haben, daß die Ausschaltung des vorderen Teiles des Nucleus Caudatus ohne Einfluß auf visuelle Diskriminationen bleibt (10,11,28,3).

- Die vordere Region des Nucleus Caudatus könnte die instrumentelle Antwort selbst kontrollieren, unabhängig von jeder mnestischen Funktion. Sie könnte an der Organisation eines komplexen motorischen Verhaltens teilnehmen, so wie es in den Testen, die wir benutzt haben, verlangt wurde. So könnte in einer Reihe von Wahlen zwischen zwei möglichen Antworten jede Wahl von der gerade vorausgegangenen Wahl (Perseveranzeffekt) oder von der folgenden Wahl (Antizipationseffekt) beeinflußt werden. In einer Alternanzkonditionierung müßte dieser Einfluß einer hemmenden Regulation unterworfen

sein, da jede Antwort der vorausgehenden und folgenden entgegengesetzt ist. Die Lernstörung der Cd-Gruppen während eines CA-Testes könnte ihre Ursache in der Aufhebung der für diesen Test erforderlichen hemmenden Kontrolle in einem motorischen Verhalten finden. Mehrere Autoren haben die Existenz dieser Kontrolle unter verschiedenen experimentellen Bedingungen schon gezeigt. Sie könnte entweder auf das motorische System direkt wirken (23,29,4,17,5) oder auf die nicht spezifischen Afferenzen (18). Sie könnte jedoch ebenfalls die Systeme beeinflussen, von denen die Motivation einer Antwort abhängt. Während der Testserie I war die Fehlerfrequenz der Cd-Gruppe an der Sackgasse III in den CA-Testen besonders hoch. Diese Fehlerfrequenz könnte durch eine Erhöhung des Motivationsniveaus verursacht sein, die, indem sie den Effekt des "Zielgradienten" [d] unterstützt, den antizeptiven Einfluß der vierten Wahl verstärkt. Die Beobachtung des alimentären Verhaltens brachte keine Bestätigung dieser Hypothese. Sie erscheint jedoch wahrscheinlich durch die funktionellen Verbindungen, die man zwischen dem Nucleus Caudatus einerseits und dem Corpus amygdaloideum und dem Hypothalamus andererseits nachgewiesen hat. (12, 7,8,27)

d) Die Hypothese des Zielgradienten (goal-gradient) von Hull (16): "There exists an excitatory gradient with positive acceleration approximately according to the logarithmic law in an upward direction from the beginning of the maze to the goal box."

## V. Zusammenfassung

Bilaterale Läsionen der vorderen Region des Nucleus Caudatus, die keinen Einfluß auf die Spontanaktivität und das spontane Alternanzverhalten haben, stören eindeutig, jedoch reversibel die Erlernung und Retention eines konditionierten Alternanzverhaltens (CA). Diese Effekte, die in einem lokomotorischen Verhalten (Labyrinthteste) beobachtet wurden, sind spezifisch für Alternanzkonditionierungen(CA). Die Läsion zeigt keine Wirkung auf andere Konditionierungen ohne Alternanzcharakter, jedoch vergleichbarer Komplexität und Struktur. Sie verursacht ebenfalls keine signifikante Lernstörung, wenn der CA-Test mit konstanten visuellen Orientierungsreizen erlernt wird. Die Abtragung des über der vorderen Caudatumregion gelegenen Neokortex oder die Ausschaltung der mittleren Caudatumregion stören ein Alternanzverhalten (CA) nicht. Die Rolle der vorderen Caudatumregion im Alternanzverhalten könnte entweder in der Beteiligung an den Funktionen des Kurzgedächtnisses oder in einer hemmenden Kontrolle der instrumentellen Reaktionen bestehen.

## VI. B I B L I O G R A P H I E


1. ALBE-FESSARD, D., STUTINSKY, F. and LIBOUBAN, S. - Atlas stéréotaxique du diencéphale du Rat blanc.

2. BAETTIG, K.,,ROSVOLD, H.E. and MISHKIN, M. - Comparison of the effects of frontal and caudate lesions on delayed response and alternation in monkeys.
J.comp.Physiol.Psychol., 53 : 400-404, (1960)

3. BAETTIG, K.,ROSVOLD, H.E. and MISHKIN, M. - Comparison of the effects of frontal and caudate lesions on discrimination learning in monkeys.
J.comp.Physiol.Psychol., 55 : 458-463. (1962)

4. BAETTIG, K., - Spontane Alternation, bedingte Fluchtreaktion, Exploration und Hebb-Intelligenztest bei Ratten und Ausschaltungen in Hippocampus, Nucleus Caudatus und in den Colliculi superiores.
Helv.Physiol.Pharmacol.Acta, 22 : 663-665, (1964)

5. BUSER, P. - Subcortical controls of pyramidal activity.
In: The Thalamus,Purpura, D.P. and Yahr, M.D. (Ed.) 323-347, Columbia Univ.Press, N.Y. (1966)

6. CHOROVER, S.L. and GROSS, C.G. - Caudate nucleus lesions. Behavioral effects in the Rat.
Science, 141 : 826-827, (1963)

7. DAFNY, N. and FeldMAN, S. - Effects of caudate nucleus stimulation and lesions on single cell activity in the anterior hypothalamus.
Electroenceph.clin.Neurophysiol.,23 : 546-557, (1967)

8. DAFNY, N. and FELDMAN, S. - Responsiveness of posterior hypothalamic neurons to striatal and peripheral stimuli.
Exp.Neurol., 21 : 397-412, (1968)

9. DEAN, W.E. and DAVIS, G.D. - Behavior changes following caudate lesions in rhesus monkeys.
J.Neurophysiol., 22 : 524-537, (1959)

10. DIVAC, J., ROSVOLD, H.E. and SZWARCBART, M.K. - Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus.
J.comp.Physiol.,63 : 184-190, (1967)

11 DIVAC, J. - Functions of the Caudate Nucleus
Acta Biol.Exp. (Wars), 28: 171-183, (1968)

12. FELDMAN, S. - Striatal connections and influences on somato-sensory an photic projections to the hypothalamus.
Electroenceph. clin.neurophysiol.,21 : 249-260, (1966)

13. GROSS, C.B.,CHOROVER, S.L. and COHEN, S.M. - Caudate, cortical, hippocampal and dorsal thalamic lesions in Rats : alternation and Hebb-Williams maze performance.
Neuropsychologia, 3 : 53-68, (1965)

14. HEATHERS, G.L. - The avoidance of repetition of a maze reaction in the rat as a function of the time interval between trials.
J. Psychol., 10 : 359-380 (1940)

15. HULL, C.L. - Principles of behavior.
New York : Appleton-Century, (1943)

16. HULL, C.L. - The goal-gradient hypothesis and maze learning.
Psychol.Rev., 39 : 25-43, (1932)

17. JUNG, R. and HASSLER, R. - The extrapyramidal motor system.
In: Field, J.Magoun, H.W. and Hall, V.E. (Ed.) Handbook o Physiology, Vol. 1, Neurophysiol., Amer.Physiol.Soc.,Wash 863-927, (1960)

18. KRAUTHAMER, G.M. et ALBE-FESSARD, D. - Electrophysiologic studies of t basal ganglia and striopallidal inhibition of non-specifi afferent activity.
Neuropsychologia, 2 : 73-83, (1964)

19. LASHLEY, K.S. - Brain Mechanisms and Intelligence.
Chicago: Univ.Press. (1929)

20. LIBOUBAN, S. - Etude électrophysiologique des structures cérébrales du blanc
Thèse - Paris (1964)

21. MONTGOMERY, K.C. - Spontaneous alternation as a function of time between trials and amount of work.
J. exp. Psychol., 42 : 82-93 (1952)

22. Mc NEMAR, Q. - Psychological statistics. Wiley, New York, (1955)

23. OSMAK, A.A., - Behavior of albino rats during destruction of basal ganglia.
Fisiol.Z.H.,Kiev, 8 : 616-621, (1962)

24. ROSVOLD, H.E. and DELGADO, J.M. - The effect on delayed alternation test performance of stimulation or destroying electrically structures within the frontal lobes of monkey's brain.
J. comp.Physiol.Psychol., 49 : 365-372, (1956)

25. ROSVOLD, H.E., MISHKIN, M. and SZWARCBART, M. - Effects of subcortical lesions in monkeys on visual-Discrimination and single alternation performance.
J. comp.Physiol Psychol., 51 : 437-444, (1958)

26. SIEGEL, S. - Non parametric statistics for the behavior sciences.
Mc GrawHill, New York, (1956)

27. SPIEGEL, E.A., SZEKELY, E.G. and ZANES, C. - The striato-ámygaloid system.
Exp.Neurol.,11 : 182-189, (1965)

28. THOMPSON, R.L. and MASSOPUST, L.C. - The effect of subcortical lesions on retention of a brightness discrimination in rats.
J. comp. Physiol.Psychol., 53 : 488 - 496, (1960)

29,WHITTIER, J.R. and ORR, H. - Hyperkinesis and other physiological effects of caudate deficit in the adult albino rat.
Neurol., 12 : 529-534, (1962)

Die Arbeit wurde unter der wissenschaftlichen Anleitung von Maître Jean Delacœur geschrieben. Bei den technischen Arbeiten half Dr. Simone Libouban

Berlin, den 2.2.1970

Lebenslauf

Am 9. Oktober 1942 wurde ich als viertes Kind des Kaufmanns Max Borst und seiner Ehefrau Erika, geb.Böttticher, in Berlin geboren.

Von 1949 bis 1953 ging ich in Bielefeld und Düsseldorf auf die Volksschule. Ab Ostern 1953 besuchte ich das neusprachliche Rethel-Gymnasium in Düsseldorf, an dem ich am 2.März 1962 das Abitur ablegte.

Von April 1962 bis September 1963 leistete ich in Hannover und in Clausthal-Zellerfeld meinen Militärdienst ab.

November 1963 begann ich in Freiburg i.Brsg. das Medizinstudium. Oktober 1964 bestand ich an der gleichen Universität meine naturwissenschaftliche Vorprüfung und April 1966 meine ärztliche Vorprüfung. Danach erwarb ich die Zulassung an der Freien Universität Berlin.

Als Stipendiat des Deutsch-Französischen Jugendwerkes studierte ich von Oktober 1966 bis September 1967 an der Universität Paris und schrieb in der Sektion "Verhaltensforschung" des "Institut Marey" bei Professor Denise Albe-Fessard meine Doktorarbeit.

Oktober 1967 nahm ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin wieder auf, an der ich am 20. Oktober 1969 mein Staatsexamen bestand.

Seit 1. November 1969 bin ich als Medizinalassistent der Inneren Medizin am Städtischen Krankenhaus Tegel-Süd tätig. Am 1.März 1970 trete ich eine Medizinalassistentenstelle in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit an.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33